

C 07, D 239-74 239-74 12p 7-01

(19) REPUBLIQUE FRANCAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

PARIS

SerNo. 217,524
(13) Gp 125
R. Rollino

(11) N° de publication

(A utiliser que pour
le classement et les
communications de reproduction)

2.085.759

(21) N° d'enregistrement national

(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

71.10914

Prüfste
Kl. 12
Gr. 61

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt.....

29 mars 1971, à 15 h.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande.....

B.O.P.I. - «Listes» n. 52 du 31-12-1971.

(51) Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k 27/00/C 07 d.

(71) Déposant : Société dite : CARLO ERBA S.P.A. Société par actions, résidant en Italie.

Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Jean Casanova, Ingénieur-Conseil.

(54) Benzène-sulfonylurées, leur préparation et médicament contenant ces substances.

(72) Invention de :

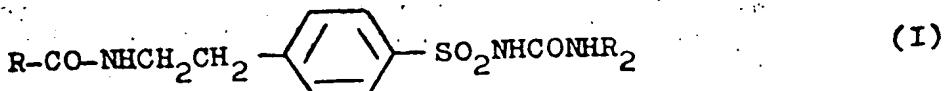
(33) (32) (31) Priorité conventionnelle : *Demandes de brevets déposées en Italie le 1er avril 1970,
n. 22.739 A/70, le 16 septembre 1970, n. 29.767 A/70 et le 25 janvier 1971,
n. 19.717 A/71 et 19.718 A/71 au nom de la demanderesse.*

UC-PS. 3 819 633

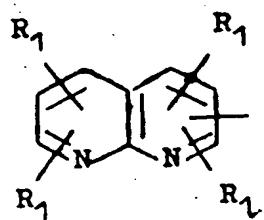
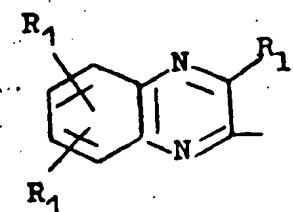
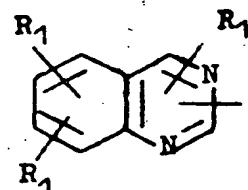
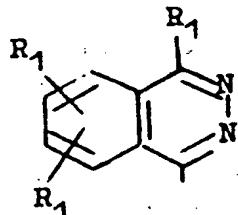
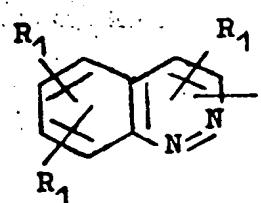
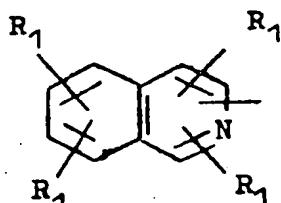
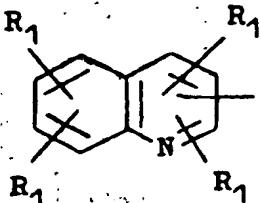
Vorlage nicht besser kopierfähig

La présente invention concerne de nouvelles acylaminoéthyl-benzène-sulfonylurées qui ont une action hypoglycémante, la préparation de ces substances et les médicaments qui les contiennent à titre de matières actives.

Ces sulfonylurées sont représentées par la formule générale I ci-dessous



dans laquelle le symbole R représente l'un des radicaux suivants :

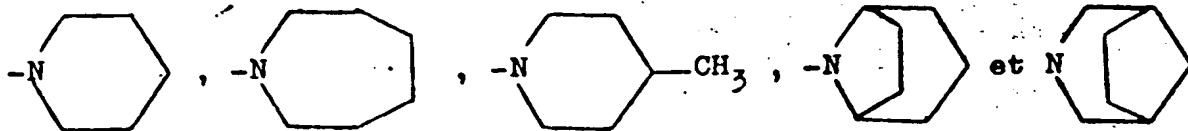


chaque des radicaux R_1 , lesquels peuvent être identiques ou différents, étant un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alcoxy, saturé ou insaturé, un groupe hydroxy, amino ou acétylamino ou bien un groupe phényle sans substituants ou un groupe alkyl-phényle, halogéno-phényle ou alcoxy-phényle, et le symbole R_2 désigne un groupe alkyle ou alcényle ou encore un groupe cyclo-alkyle cyclique ou bicyclique, saturé ou insaturé, sans substituants ou bien alkylé ou alcoxylé, le groupe cyclo-

alkyle, monocyclique ou bicyclique, pouvant facultativement avoir un atome d'azote dans le cycle. L'invention comprend aussi les sels de ces sulfonylurées qui sont physiologiquement tolérés.

5 Si R_2 est un groupe alkyle ou alcényle, ce sera avantageusement un groupe éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle ou isobutyle ou bien le groupe éthylénique correspondant, par exemple le groupe allyle.

Le groupe cyclo-alkyle aura de préférence de 10 3 à 10 atomes de carbone dans le cycle, des exemples de tels groupes étant les groupes cyclopentyle, cyclohexyle et méthylcyclohexyle, ainsi que les radicaux suivants :



Les présents composés peuvent être préparés 15 par l'une des méthodes suivantes :

(a) réaction d'un composé de formule générale ZSO_2X avec un composé de formule $H_2NCONHR_2$,

(b) réaction d'un composé de formule ZSO_2NH_2 avec un composé de formule $ONCR_2$, $H_2NCONHR_2$ ou

20 $R_4OOCNHR_2$,

(c) réaction d'un composé de formule ZSO_2NCO avec un composé de formule H_2NR_2 ,

(d) réaction d'un composé de formule $ZSO_2NHCOOR_4$ avec un composé de formule H_2NR_2 ,

25 (e) réaction d'un composé de formule $ZSO_2NHCONH_2$ avec un composé de formule H_2NR_2 ou XR_2 ,

Z étant le radical $R - CO - NH - CH_2 - CH_2$  ,

X un atome d'halogène et R_4 un radical alkylque.

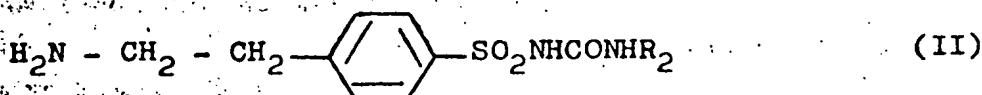
Les matières de départ qui sont utilisées 30 dans ces méthodes peuvent être obtenues par acylation, par exemple avec l'acide carboxylique approprié ou un dérivé

71 10914

2085759

fonctionnel de celui-ci tel que le chlorure d'acide, de l'éthylamine ayant le substituant correspondant.

Les composés de formule I peuvent aussi être préparés par réaction d'un composé R - Y, Y étant un groupe carboxylique ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, par exemple d'un halogénure d'acide ou d'un anhydride mixte, avec un composé de formule générale II



Les produits qui sont ainsi obtenus peuvent 10 être éventuellement transformés en seins physiologiquement tolérés.

Les composés de formule I, donnés par la voie orale, ont une action hypoglycémante et ils peuvent être utilisés, seuls ou associés avec des biguanides hypoglycémiants, pour le traitement du diabète. Ils sont efficaces 15 à des doses de quelques milligrammes seulement.

L'activité pharmacologique des composés selon l'invention dans le traitement du diabète sucré a été étudiée par une méthode d'étalonnage comparative 20 (screening) dans laquelle on détermine l'abaissement des taux de glycémie chez des animaux intacts (William E. Dulin, dans "Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation" - Year Book Med. Publ. 1964 ; August Loubatières dans "Evaluation of Drug Activities": Pharmacometrics -

25 Acad. Press N.Y. 1964). Cette méthode dérive de l'essai sur le lapin de produits à base d'insuline (Pharmacopée américaine) et elle constitue une modification de la méthode qui est décrite par Hökfelt et Jönsson (dans J. Med. Pharm. Chem. 5, 231, 1962) dans une étude d'un grand nombre de 30 sulfonylurées. Dans cette étude, on met à jeun pendant 16 heures des lapins blancs de Nouvelle-Zélande pesant de 2,5 à 3 kilogrammes et on prend trois groupes de six animaux chacun pour chaque composé actif qui est à examiner.

Les composés sont administrés par la voie orale en suspension dans 0,5 ml de Méthocel (méthyl-cellulose) à raison 35 de 0,5 ml/kg.

71 10914

4
2085759

On donne l'un des composés à la dose 1,5 mg/kg au groupe I et à la dose de 0,3 mg/kg au groupe II, tandis qu'au groupe III, qui sert de groupe témoin, on ne donne que le milieu de suspension.

5 On prélève des échantillons du sang des animaux des trois groupes avant l'administration des médicaments, ainsi que 3 heures après l'administration des composés respectifs et de nouveau 6 heures après, et on détermine sur ces échantillons la teneur en glucose sanguin par la 10 méthode à l'ortho-toluidine (K.N. Dubowsky-Clin. Chem. 8, 215, 1967).

Les pourcentages d'abaissement des taux de glycémie après le traitement avec la N-{4-[β -(quinoléine-2-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl}-N'-cyclohexyl-urée 15 (Tableau I), avec la N-(1-azacyclohept-1-yl)-N'-{4-[β -(quinoléine-2-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl}-urée (Tableau II), avec la N-{4-[β -(isoquinoléine-3-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl}-N'-cyclohexyl-urée (Tableau III), avec la 20 N-{4-[β -(quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl}-N'-cyclohexyl-urée (Tableau IV) et avec la N-(1-azacyclohept-1-yl)-N'-{4-[β -(quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl}-urée (Tableau V), pourcentages qui sont calculés par rapport au taux déterminé avant l'administration de ces composés, sont indiqués ci-dessous.

25

TABLEAU I

Groupes	Dose (mg/kg)	Nombre d'heures après l'administration	
		3	6
I	1,5	38 %	49 %
II	0,3	34 %	43 %
III	0	1 %	3 %

TABLEAU II

Groupe	Dose (mg/kg)	Nombre d'heures après l'administration	3	6
5 I	1,5	43 %	55 %	
5 II	0,3	39 %	53 %	
5 III	0	1 %	3 %	

TABLEAU III

Groupe	Dose (mg/kg)	Nombre d'heures après l'administration	3	6
15 I	1,5	48 %	57 %	
15 II	0,3	33 %	52 %	
15 III	0	2 %	2 %	

TABLEAU IV

Groupe	Dose (mg/kg)	Nombre d'heures après l'administration	3	6
25 I	1,5	45 %	56 %	
25 II	0,3	32 %	49 %	
25 III	0	1 %	2 %	

TABLEAU V

Groupe	Dose (mg/kg)	Nombre d'heures après l'administration	3	6
I	1,5	47 %	56 %	
II	0,3	38 %	55 %	
III	0	1 %	3 %	

Ces résultats montrent clairement l'abaissement important des taux de la glycémie.

71 10914

2085759

Les composés selon cette invention peuvent être commodément incorporés à des excipients, véhicules ou diluants pour usages pharmaceutiques, par exemple dans des capsules de gélatine, à des produits comme la cellulose microcristalline, 5 le lactose, des gommes naturelles, des amidons tels que l'amidon de maïs et la féculle de pomme de terre, des dérivés de la cellulose comme la carboxyméthyl-cellulose sodique, l'éthyl-cellulose, la méthyl-cellulose et l'acétate-phtalate de cellulose, la gélatine, le talc, l'acide stéarique, le stéarate 10 de magnésium, ainsi que d'autres matières compatibles non toxiques, utilisées dans les formules pharmaceutiques.

Les médicaments sont de préférence sous une forme propre à l'administration par la voie orale, par exemple comprimés, capsules, sachets de poudre, ou produits liquides 15 tels que solutions, suspensions ou élixirs.

Les exemples suivants, qui ne limitent nullement la portée de l'invention, ne sont donnés que pour décrire celle-ci plus en détail.

EXEMPLE 1 :

- 20 On agite pendant 15 minutes à la température de 0°C 3,17 g d'acide quinoléine-2-carboxylique dans 40 ml d'acétone anhydre, avec 2,55 ml de triéthylamine, puis on ajoute goutte à goutte en 15 minutes, tout en agitant, 1,96 ml de chloroformate d'éthyle et on refroidit à -5°C. On ajoute ensuite 25 en une seule fois 3,63 g de p-(β-amino-éthyl)-benzène-sulfonamide dans 15 ml d'eau avec 2,55 ml de triéthylamine, on agite le mélange pendant 4 heures à la température ordinaire puis on élimine l'acétone par distillation et on acidifie le mélange avec de l'acide chlorhydrique dilué. On sépare par 30 filtration le produit brut qui a précipité et on le purifie en le dissolvant dans de l'hydroxyde de sodium dilué et en le reprécipitant avec de l'acide chlorhydrique dilué, ce qui donne 5,1 g de 4-[β-(quinoléine-2-carboxamide)éthyl]-benzène-sulfonamide, point de fusion 209-211°C. On met 3,56 g de ce 35 sulfonamide en suspension dans 100 ml d'acétone contenant 5 ml de NaOH binormal, on ajoute goutte à goutte, entre 0 et 5°C, 1,25 g d'isocyanate de cyclohexyle, on agite pendant une nuit à la température ordinaire puis on dilue avec de l'eau, on filtre pour éliminer les matières non dissoutes et on acidifie 40 avec de l'acide chlorhydrique dilué.

71 10914

2085759

Par recristallisation dans de l'éthanol du précipité formé, on obtient 4,8 g de N- $\{4[\beta-(\text{quinoléine-2-carboxamido})-\text{éthyl}]benzène-sulfonyl\}$ -N'-cyclohexyl-urée, point de fusion 155-157°C.

5 EXEMPLE 2 :

En suivant le même procédé que dans l'exemple 1 et en partant de 3,5 d'acide 2-chloro-quinoléine-4-carboxylique, on obtient 4,1 g de N- $\{4[\beta-(2\text{-chloro-quinoléine-4-carboxamido})-\text{éthyl}]benzène-sulfonyl\}$ -N'-cyclohexyl-urée, point de fusion 10 240-242°C après recristallisation dans l'éthanol.

EXEMPLE 3 :

En suivant le même procédé que dans l'exemple 1 et en partant de 4,5 g d'acide 2-méthoxy-quinoléine-4-carboxylique, on obtient 5,1 g de N- $\{4[\beta-(2\text{-méthoxyquinoléine-4-carboxamido})-\text{éthyl}]benzène-sulfonyl\}$ -N'-cyclohexyl-urée, point de fusion 15 233-235°C après recristallisation dans l'éthanol.

EXEMPLE 4 :

On dissout dans 75ml de méthanol, 4,13 g de N- $\{4[\beta-(\text{quinoléine-2-carboxamido})\text{éthyl}]benzènesulfonyl\}$ -méthyl-20 uréthane (point de fusion 195-197°C) et 1,32 g de 1-amino-1-azacycloheptane puis on élimine le méthanol par distillation et on chauffe la matière restante pendant 30 minutes à 120°C , ce qui donne, après recristallisation dans du méthanol, 2,3 g de N-(1-azacyclohept-1-yl)-N'- $\{4[\beta-(\text{quinoléine-2-carboxamido})-\text{éthyl}]benzène-sulfonyl\}$ -urée, point de fusion 183-185°C.

EXEMPLE 5 :

En procédant comme dans l'exemple 4, on obtient, à partir de 4,15 g de N- $\{4[\beta-(\text{quinoléine-2-carboxamido})\text{éthyl}]benzène-sulfonyl\}$ -méthyl-uréthane et de 1,6 g de 3-amino-3-30 azabicyclo[3,2,2]nonane, 3,1 g de N-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-yl)-N'- $\{4[\beta-(\text{quinoléine-2-carboxamido})\text{éthyl}]benzène-sulfonyl\}$ -urée , point de fusion 172-174°C, après recristallisation dans du méthanol.

EXEMPLE 6 :

35 On agite pendant 15 minutes, à la température de 5°C, 3,44 g d'acide isoquinoléine-3-carboxylique dans 50 ml d'acétone anhydre avec 2,8 ml de triéthylamine puis on ajoute goutte à goutte en 25 minutes, tout en agitant, 1,6 ml de chloroformate d'éthyle et on refroidit à 0°C. On ajoute 40 ensuite en une seule fois 4 g de p-(β-aminoéthyl)benzène-

71 10914

2085759

sulfonamide dans 50 ml d'eau avec 2,8 ml de triéthylamine, on agite le mélange pendant 2 heures à la température ordinaire puis on élimine l'acétone par distillation et on acidifie avec de l'acide chlorhydrique dilué. On sépare ensuite par filtration le produit brut qui a précipité et on le cristallise dans de l'éthanol, ce qui donne 4,4 g de 4-[β -(isoquinoléine-3-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonamide, point de fusion 244°C, dont on traite 4,26 g comme dans l'exemple 1 avec 150 ml d'acétone, 6 ml d'hydroxyde de sodium binormal et 1,5 ml d'isocyanate de cyclohexyle. On isole le produit formé et on le cristallise dans de l'éthanol, ce qui donne 4,6 g de N-[4-[β -(isoquinoléine-3-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-N'-cyclohexyl-urée, point de fusion 194-197°C.

EXEMPLE 7 :

15 En suivant les procédés des exemples 4 et 5, on obtient respectivement, à partir de 4,13 g de N-[4-[β -(isoquinoléine-3-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-méthyl-uréthane et de 1,32 g de 1-amino-1-azacycloheptane, 3,2 g de N(1-azacyclohept-1-yl)-N'-[4-[β -(isoquinoléine-3-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-urée, et, à partir de 4,15 g du même méthyl-uréthane et de 1,6 g de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonane, 3 g de N-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-yl)-N'-[4-[β -(isoquinoléine-3-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-urée.

25 EXEMPLE 8 :

On obtient par le procédé de l'exemple 1, en partant de 3,17 g d'acide cinnoline-4-carboxylique (cinnoline-benzo-5,6-pyridazine), 5,2 g de N-[4-[β -(cinnoline-4-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-N'-cyclohexyl-urée, point de fusion 220-222°C après recristallisation dans du dioxanne.

EXEMPLE 9 :

En suivant les procédés des exemples 4 et 5, on obtient respectivement, à partir de 4,15 g de N-[4-[β -(cinnoline-4-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-méthyl-uréthane et de 35 1,32 g de 1-amino-1-azacycloheptane, 3,8 g de N-(1-azacyclohept-1-yl)-N'-[4-[β -cinnoline-4-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-urée, et, à partir de 4,15 g du même méthyl-uréthane et de 1,45 g de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonane, 3,1 g de N-(3-azabicyclo[3,2,2]non-1-yl)-N'-[4-[β -cinnoline-4-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-urée.

71 10914

EXEMPLE 10 :

En procédant comme dans l'exemple 1 et en partant de 3,17 g d'acide 2-méthyl-quinazoline-4-carboxylique on obtient 4,3 g de N- $\{4[\beta-(2\text{-m\'ethyl-quinazoline-4-carboxamido})\text{\'ethyl}]\text{benzene-sulfonyl}\}$ -N'-cyclohexyl-urée, point de fusion 208-210°C après recristallisation dans l'éthanol.

EXEMPLE 11 :

En procédant comme dans l'exemple 4 on obtient, à partir de 4,15 g de N- $\{4[\beta-(quinazoline-4-carboxamido)\text{\'ethyl}]\text{benzene-sulfonyl}\}$ méthyl-uréthane et de 1,32 g de 1-amino-1-azacycloheptane, 2,96 g de N-(1-azacyclohept-1-yl)-N'- $\{4[\beta-(quinazoline-4-carboxamido)\text{\'ethyl}]\text{benzene-sulfonyl}\}$ urée, et à partir du même méthyl-uréthane et du 3-amino-3-azabicyc[3,2,2]nonane, on obtient la N-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-yl)-N- $\{\beta-(quinazoline-4-carboxamido)\text{\'ethyl}\}\text{benzene-sulfonyl}$ -urée.

EXEMPLE 12 :

On prépare, en suivant le procédé décrit dans l'exemple 1, 5,4 g de N- $\{4[\beta-(phtalazine-4-carboxamido)\text{\'ethyl}]\text{benzene-sulfonyl}\}$ -N'-cycloheptyl-urée en partant de 3,17 g d'acide phtalazine-4-carboxylique.

EXEMPLE 13 :

En suivant le procédé de l'exemple 4, on obtient, à partir de 4,15 g de N- $\{4[\beta-(phtalazine-4-carboxamido)\text{\'ethyl}]\text{benzene-sulfonyl}\}$ méthyl-uréthane et de 1,32 g de 1-amino-1-azacycloheptane, 3 g de N-(1-azacyclohept-1-yl)-N'- $\{4[\beta-(phtalazine-4-carboxamido)\text{\'ethyl}]\text{benzene-sulfonyl}\}$ -urée, et à partir du même méthyl-uréthane et du 3-amino-3-azabicyc[3,2,2]nonane, on obtient la N-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-yl)-N- $\{4[\beta-(phtalazine-4-carboxamido)\text{\'ethyl}]\text{benzene-sulfonyl}\}$ -urée.

EXEMPLE 14 :

On agite pendant 15 minutes, à 0°C, 3,17 g d'acide quinoxaline-2-carboxylique dans 35 ml d'acétone anhydre avec 2,55 ml de triéthylamine puis on ajoute goutte à goutte en 30 minutes, tout en agitant, 1,96 ml de chloroformate d'éthyl et on refroidit à -5°C. On ajoute ensuite en une seule fois 3,63 g de p-(β-aminoéthyl)benzene-sulfonamide dans 12 ml d'eau avec 2,55 ml de triéthylamine, on agite le mélange pendant 5 heures à la température ordinaire puis on le laisse reposer pendant une nuit, on élimine l'acétone par distillation et on acidifie la matière restante avec de l'acide chlorydrique.

71 1091.

dilué. On sépare par filtration le produit qui a précipité et on le lave avec de l'éthanol chaud, ce qui donne 3,65 g de 4-[β -(quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonamide, point de fusion 265°C, dont on met 3,56 g en suspension 5 dans un mélange de 5 ml d'hydroxyde de sodium binormal et 125 ml d'acétone, puis on ajoute goutte à goutte 1,25 ml d'isocyanate de cyclohexyle, en maintenant la température entre 0 et 5°C. On agite le mélange pendant 3 heures à la température ordinaire puis on le dilue avec de l'eau, on sépare 10 par filtration les matières non dissoutes et on acidifie le filtrat avec de l'acide chlorhydrique dilué. Après recristallisation dans de l'éthanol du précipité formé, on obtient 1,7 g de N-[4-[β -(quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-N'-cyclohexyl-urée, point de fusion 218-220°C.

15 EXEMPLE 15 :

On chauffe au reflux pendant 4 heures 3,73 g d'acide 3-chloro-quinoxaline-2-carboxylique avec 3 ml de chlorure de thionyle dans 25 ml de benzène anhydre puis on élimine le benzène et l'excès de chlorure de thionyle par distillation. 20 On ajoute ensuite goutte à goutte le chlorure d'acide restant, dans du dioxane anhydre, à une suspension de 3,63 g de p-(β -aminoéthyl)-benzène-sulfonamide dans 2,9 ml de pyridine anhydre et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures puis on élimine le dioxane par distillation, on ajoute la matière 25 restante à de l'acide chlorhydrique dilué et on filtre pour séparer le 4-[β -(3-chloro-quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonamide brut formé. On traite ensuite 3,9 g de ce sulfonamide comme dans l'exemple 1 avec 50 ml d'acétone, 5 ml d'hydroxyde de sodium binormal et 2,55 ml d'isocyanate de 30 cyclohexyle puis on isole le produit formé et on le cristallise, ce qui donne 4,1 g de N-[4-[β -(3-chloro-quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-N'-cyclohexyl-urée.

EXEMPLE 16 :

On fait réagir 3,43 g d'acide quinoxaline-2-carboxylique 35 avec 4,5 ml de chlorure de thionyle dans 25 ml de benzène anhydre pendant 4 heures environ puis on élimine par distillation le benzène et le chlorure de thionyle qui n'a pas réagi. On ajoute un peu de chloroforme anhydre au chlorure d'acide formé puis on ajoute goutte à goutte la solution à une suspension 40 de 6,5 g de N-[4-(β -aminoéthyl)benzène-sulfonyl]-N'-cyclohexyl-

urée dans du chloroforme, contenant 3,65 ml de pyridine anhydre, on chauffe le mélange au reflux pendant 5 heures et on élimine le chloroforme par distillation. On traite ensuite la matière restante à plusieurs reprises avec de l'hydroxyde d'ammonium à 1 %, on filtre et on acidifie avec de l'acide chlorhydrique à 5 % puis on sépare par filtration le produit brut formé qu'on cristallise dans de l'éthanol, ce qui donne 6,5 g de N-[4-[β -(quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl-N'-cyclohexyl-urée, point de fusion 218-220°C.

On a aussi préparé d'une manière semblable les autres composés qui ont été obtenus par ailleurs, selon les exemples 1 à 13 et 15.

EXEMPLE 17 :

On traite avec 2 g de cyclohexylamine 9 g de N-[4-[β -(6,7-diméthyl-quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-méthyl-uréthane en suspension dans 150 ml de xylène puis on chauffe le mélange à 140°C tout en agitant énergiquement. On sépare ensuite le xylène par décantation et, après cristallisation, on obtient 7,85 g de N-[4-[β -(6,7-diméthyl-quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-N'-cyclohexyl-urée.

EXEMPLE 18 :

On dissout 4,15 g de N-[4-[β -(quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]-benzène-sulfonyl]-méthyl-uréthane (P.F. 199-201°C après cristallisation dans le méthanol) et 1,32 g de 1-amino-2,1-azacycloheptane dans 75 ml de méthanol, qu'on élimine ensuite par distillation, puis on chauffe la matière restante à 120°C pendant 30 minutes. Après recristallisation dans du méthanol on obtient 2,7 g de N-(1-azacyclohept-1-yl)-N'-[4-[β -(quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-urée, point de fusion 199-201°C.

EXEMPLE 19 :

En suivant le même procédé que dans l'exemple 18, et en partant de 4,15 g de N-[4-[β -(quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl]-méthyl-uréthane et de 1,45 g de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonane, on obtient 2,8 g de N-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-yl)-N'-[4-[β -quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]-benzène-sulfonyl]-urée, point de fusion 198-200°C.

EXEMPLE 20 :

En procédant comme dans l'exemple 1, on obtient, à partir de 3,17 g d'acide 1,8-naphtyridine-3-carboxylique, 2,3 g

/1 1091
de N- $\left\{4-\left[\beta-(1,8\text{-naphthyridine-3-carboxamido})\text{éthyl}\right]\text{benzène-}\right.$
 $\left.\text{sulfonyl}\right\}-\text{N}'\text{-cyclohexyl-urée.}$

EXEMPLE 21 :

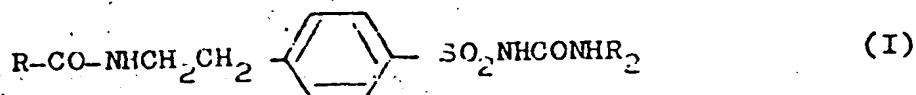
En procédant comme dans l'exemple 4, on obtient,
5 à partir de 4,15 g de N- $\left\{4-\left[\beta-(1,8\text{-naphthyridine-3-carboxamido})\text{éthyl}\right]\text{benzène-sulfonyl}\right\}\text{-méthyl-uréthane}$ et de 1,32 g de 1-
amino-1-azacycloheptane, 3 g de N-(1-azacyclohepta-1-yl)-N'-
 $\left\{4-\left[\beta-(1,8\text{-naphthyridine-3-carboxamido})\text{éthyl}\right]\text{benzène-sulfonyl}\right\}$
urée, et à partir du même méthyl-uréthane et du 3-amino-3-
10 azabicyclo[3,2,2]nonane, on obtient la N-(3-azabicyclo[3,2,2]
non-3-yl)-N'- $\left\{4-\left[\beta-(1,8\text{-naphthyridine-3-carboxamido})\text{éthyl}\right]\text{benzène-sulfonyl}\right\}$ urée.

EXEMPLE 22 :

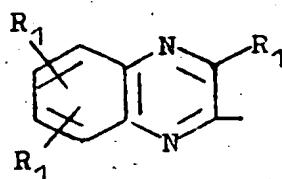
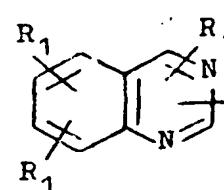
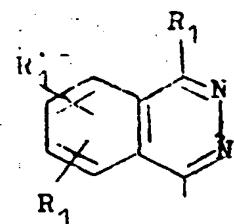
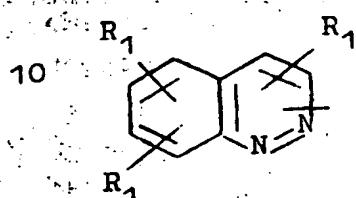
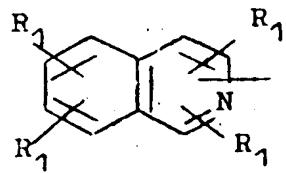
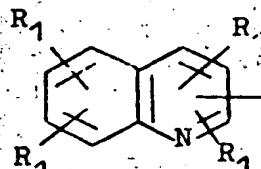
Les composés qui ont été obtenus suivants les
15 exemples 17 à 21 ont aussi été préparé par la méthode
décrite dans l'exemple 16.

REVENDICATIONS

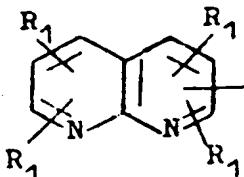
1.- Les composés qui sont représentés par la formule générale I



5 (dans laquelle le symbole R représente l'un des radicaux suivants :



et



chacun des radicaux R_1 , lesquels peuvent être identiques ou différents, étant un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle (ou alcoxy, saturé ou insaturé, un groupe hydroxy, amino ou acétylamino ou bien un groupe phényle sans substituants ou un groupe alkyl-phényle, halogéno-phényle ou alcoxy-phényle, et le symbole R_2 désigne un groupe alkyle ou alcényle ou encore un groupe cyclo-alkyle cyclique ou bicyclique, saturé ou insaturé, sans substituants ou bien alkylé ou alcoxylé, le groupe cyclo-alkyle, monocyclique ou bicyclique, pouvant facultativement avoir un atome d'azote dans le cycle), ainsi que les sels de ces composés qui sont physiologiquement tolérés.

2.- Composé selon la revendication 1, dans lequel le radical R₂ est un radical cyclo-alkyle ayant de 3 à 10 atomes de carbone dans le cycle, en particulier, un radical cyclopentyle, cyclohexyle, méthylcyclohexyle, pipéridino, 5 4-méthylpipéridino, ou 1-azacyclohept-1-yile.

3.- Composé selon la revendication 1, dans lequel le radical R₂ est un radical 2,6--éthano-pipéridino ou 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-yile.

4.- Composé selon la revendication 1, dans 10 lequel le radical R₂ est un radical éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle ou allyle.

5.- Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel un ou deux des radicaux R₁ sont des radicaux méthyle ou méthoxy.

15 6.- Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R₁ est un atome de chlore.

7.- Les composés particuliers suivants, conformes à la revendication 1 :

- la N-{4-[β-(quinoléine-2-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl} -
- 20 N'-cyclhexyl-urée,
- la N-{4-[β-(2-chloro-quinoléine-4-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl} -N'-cyclhexyl-urée,
- la N-{4-[β-(2-méthoxy-quinoléine-4-carboxamido)éthyl]benzène-sulfonyl} -N'-cyclhexyl-urée,
- 25 la N-(1-azacyclohept-1-y1)-N'-{4-[β-(quinoléine-2-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl} urée,
- la N-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-y1)-N'{4-[β-(quinoléine-2-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl} urée,
- la N-{4-[β-(isoquinoléine-3-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl} -
- 30 N'-cyclhexyl-urée,
- la N-(1-azacyclohept-1-y1)-N'-{4-[β-(isoquinoléine-3-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl} urée,
- la N-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-y1)-N'-{4-[β-(isoquinoléine-3-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl} urée,
- 35 la N-{4-[β-(cinnoline-4-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl} -N'-cyclhexyl-urée,
- la N-(1-azacyclohept-1-y1)-N'-{4-[β-(cinnoline-4-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl} urée,
- la N-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-y1)-N'-{4-[β-(cinnoline-4-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl} urée,
- 40

- 1 1091
 la N-[4-[β -(α -méthyl-quinazoline-4-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl]-N'-cyclohexyl-urée,
 la N-(1-azacyclohept-1-yl)-N'-[4-[β -(quinazoline-4-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl] urée,
 15 la N-(β -azabicyclo[5,2,2]non- β -yl)-N'-[4-[β -(quinazoline-4-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl] urée,
 la N-[4-[β -(phtalazine-4-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl]-N'-cyclohexyl-urée,
 la N-(1-azacyclohept-1-yl)-N'-[4-[β -(phtalazine-4-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl] urée,
 10 la N-(β -azabicyclo[5,2,2]non- β -yl)-N'-[4-[β -(phtalazine-4-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl] urée,
 la N-[4-[β -(quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl]-N'-cyclohexyl-urée,
 15 la N-[4-[β -(β -chloro-quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl]-N'-cyclohexyl-urée,
 la N-[4-[β -(6,7-diméthyl-quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl]-N'-cyclohexyl-urée,
 la N-(1-azacyclohept-1-yl)-N'-[4-[β -(quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl] urée,
 20 la N-(β -azabicyclo[3,2,2]non- β -yl)-N'-[4-[β -(quinoxaline-2-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl] urée,
 la N-[4-[β -(1,8-naphtyridine-3-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl]-N'-cyclohexyl-urée,
 25 la N-(1-azacyclohept-1-yl)-N'-[4-[β -(1,8-naphtyridine-3-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl] urée et
 la N-(β -azabicyclo[3,2,2]non- β -yl)-N'-[4-[β -(1,8-naphtyridine-3-carboxamido)éthyl]benzènesulfonyl] urée.

6.- Un procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, procédé selon lequel :

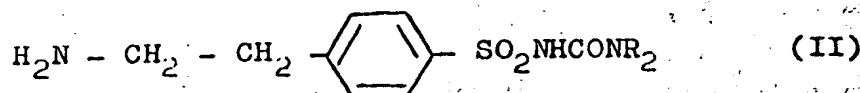
- on fait réagir un composé de formule générale ZSO_2X avec un composé de formule $H_2NCONHR_2$,
 on fait réagir un composé de formule ZSO_2NH_2
 35 avec un composé de formule $ONCR_2$, $H_2NCONHR_2$ ou $R_4OOCNHR_2$,
 on fait réagir un composé de formule ZSO_2NCO avec un composé H_2NR_2 ,
 on fait réagir un composé de formule $ZSO_2NHCOOR_4$ avec un composé H_2NR_2 , ou bien
 40 on fait réagir un composé de formule $ZSO_2NHCONH_2$

71 1091 avec un composé H_2NR_2 ou XR_2 ,

Z représentant le radical $R - CO - NH - CH_2 - CH_2 - \text{C}_6H_5$,

X un atome d'halogène et R_4 un radical alkyle et, le cas échéant, on transforme le produit formé en un sel physiologiquement toléré.

9.- Un procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, procédé selon lequel on fait réagir un composé de formule $R - Y$, Y étant un groupe carboxylique ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, avec un composé de formule générale II



et, le cas échéant, on transforme le produit formé en un sel physiologiquement toléré.

10.- Médicament comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, seul ou associé à un biguanide hypoglycémiant, avec un excipient, véhicule ou diluant pour usages pharmaceutiques.